

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

DE LA PROPIEDAD

REGISTRO



ESPAÑA

INDUSTRIAL

DATOS DE PRIORIDAD

(21) NUMERO

(22) FECHA

(23) PAIS

A1

(12) PATENTE DE INVENCION

(21) NUMERO DE SOLICITUD

549465

(22) FECHA DE PRESENTACION

(21) SOLICITANTE(S)

SERVICIOS Y SUMINISTROS FARMACEUTICOS, S. A.

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

DOMICILIO

BARCELONA, C. de Ferran Agulló, 18

(22) INVENTOR(ES)

D. José ROCAS SOROLLA; D. José Ignacio BORRELL BILBAO y  
D. Eugenio FERNANDEZ GUERRA

(23) TITULAR(ES)

(11) N° DE PUBLICACION

(45) FECHA DE PUBLICACION

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISIONARIA

GRAFICO (SOLO PARA INTERFERENCIA RESUMEN)

(51) Int. Cl.

Int. Cl. C07D 245/00//A61K 31/495

(54) TITULO

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE N -CINAMIL-  
PIPERAZINAS-N'-SUBSTITUIDAS.

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA EN VALOR JURIDICO)

66 5254



R.P.I. (19) ES (10) A1 (11) 549465 (51) Int.Cl.<sup>2</sup> C07D295/00//A61K31/495

(54) Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-sustituidas.

(I) pag.11(1)

(54)

F  
6 5254

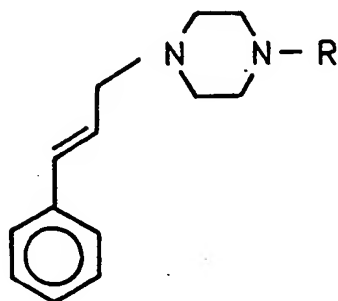
(57) Procedimiento para la obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-sustituidas, de fórmula (I), en la que R puede ser uno de varios tipos de radicales.

Consiste en la reacción de la N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil) amina con una amina primaria de fórmula  $RNH_2$ , en la que R tiene el mismo significado que en la fórmula (I), en condiciones de transferencia de fase, en medio bifásico agua-disolvente orgánico, siendo el disolvente orgánico una mezcla de cloroformo y etanol, empleando como catalizador de transferencia de fase una sal de amonio cuaternario, en presencia de una base, a la temperatura ambiente.

Estos compuestos tienen aplicaciones farmacológicas como agentes neurolépticos y reguladores de la arritmia cardíaca.

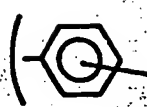
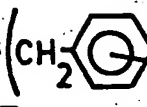
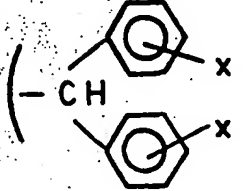
(57)

La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, 1



1

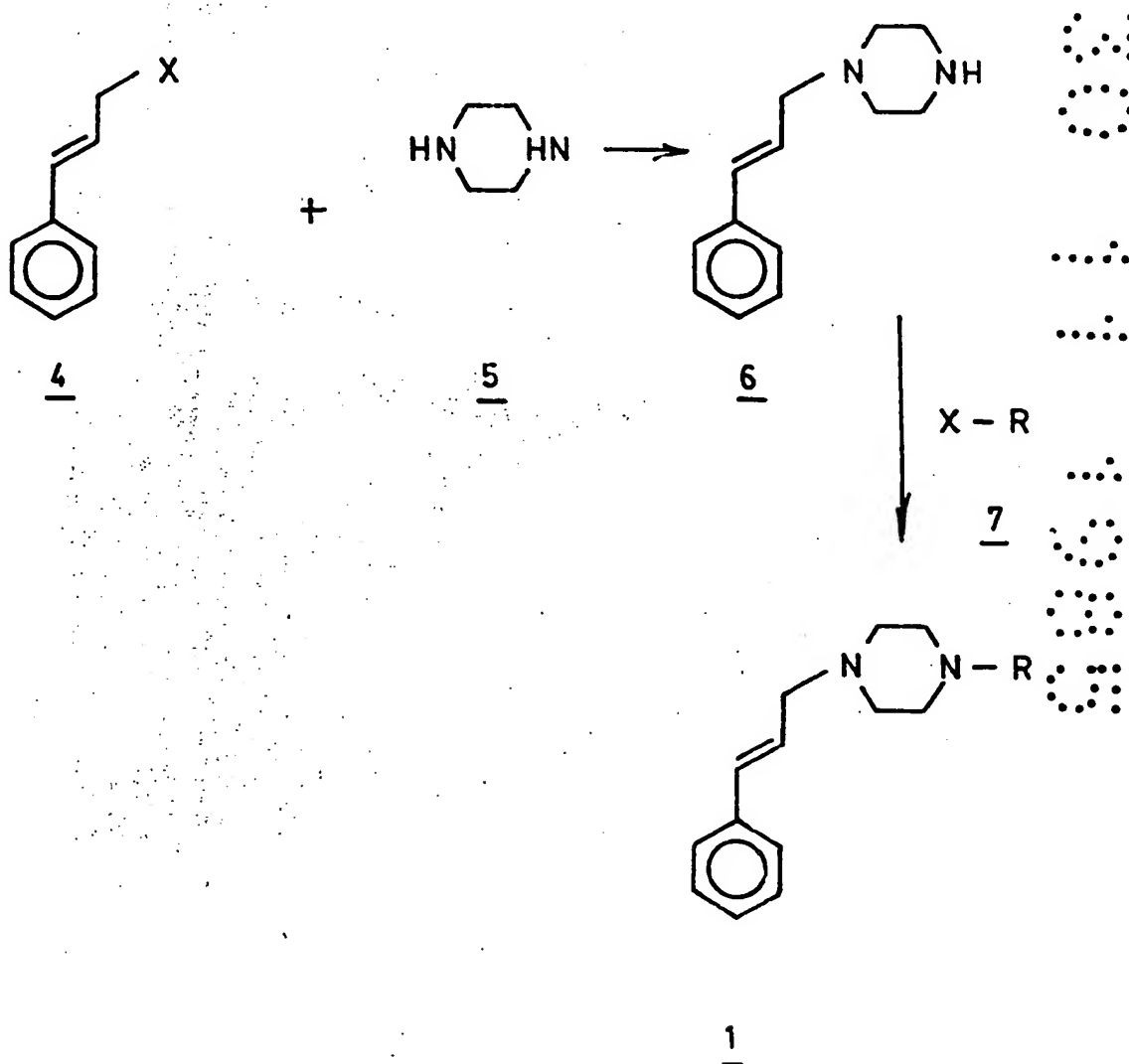
donde R puede ser:

- 5 . -H
- . -alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>
- . fenilos substituídos  x, x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)
- . bencilos substituídos  x, x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)
- . bencidrilos substituídos  x x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)
- 10 . heterociclos con un anillo de 5 o 6 eslabones en los que los heteroátomos pueden ser N, O y S; (tales como piridilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo).

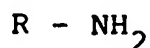
Dichos compuestos son productos clave para la preparación de fármacos, habitualmente agentes neurolépticos o reguladores de la arritmia cardiaca, cuya estructura base es la de una piperazina disubstituída asimétricamente.

Entre estos productos se encuentra por ejemplo la N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina (DCI = flunarizina), que presenta acciones farmacológicas diversas, sobre aparato circulatorio y sistema laberíntico principalmente.

5 Clásicamente dichos productos se obtienen por reacción del cloruro de cinamilo, 4, y la piperazina, 5, y posterior reacción del derivado monosustituído, 6, con el derivado halogenado, 7, que se desea (Ver Esquema 1).



El proceso de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-  
-substituidas, 1, objeto de la presente invención consiste  
esencialmente en hacer reaccionar N-cinamil-N,N-bis (2-cloro-  
roetil)amina, 2, o sus sales de ácidos inorgánicos con una  
5 amina primaria



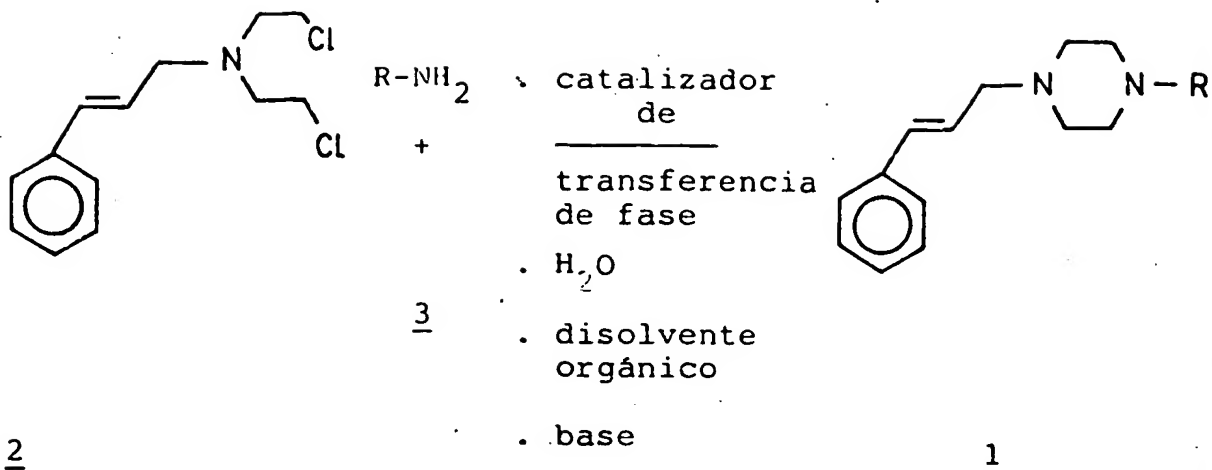
3

donde R pueden ser los radicales especificados anteriormente,  
en presencia de una base y en condiciones de transferencia de  
fase. (Ver Esquema 2).

La N-cinamil-N,N-bis (2-cloroetil)amina, 2, en for-  
10 ma de clorhidrato es fácilmente obtenible por reacción del  
cloruro de cinamilo con dietanolamina y posterior tratamien-  
to con cloruro de tionilo.

La reacción se lleva a cabo en un sistema bifásico  
formado por agua y uno o más disolventes orgánicos, preferen-  
15 temente cloroformo-etanol.

El catalizador de transferencia de fase se elige  
entre los del tipo de sal de amonio cuaternario, preferente-  
mente bromuro de benciltriethylamonio o metóxido de benciltri-  
metilamonio.



## ESQUEMA 2

En la ejecución práctica del objeto de la presente patente de invención podrán variar cuantos detalles no afecten a su propio contenido, del que, a efectos ilustrativos y no limitativos, se exponen los siguientes ejemplos. ....

### EJEMPLO 1

#### OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

##### A. OBTENCION DE N-CINAMIL-N,N-BIS(2-HIDROXIETIL)AMINA

Sobre una disolución de 44.8 g (0.43 mol) de dietanolamina en 200 ml de cloroformo se adiciona lentamente, a temperatura ambiente y con agitación, 30 ml (32.19 g; 0.21 mol) de cloruro de cinamilo y se agita durante 2 horas.

Se calienta a reflujo durante 3 horas, observándose la aparición de un precipitado atribuible a la sal de amonio formada. Se deja enfriar, se adiciona agua y se extrae con cloroformo. La disolución obtenida se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se ob-

tienen 42.19 g de un aceite, que, de acuerdo con sus datos espectroscópicos, se identifica como el producto de interés. (p.eb.: 175 - 180°C)

Rendimiento: 90%.

5 B. OBTENCION DE N-CINAMIL-N,N-BIS(2-CLOROETIL)AMINA

En un matraz de 500 ml se prepara una disolución de 42.09 g (0.19 mol) de N-cinamil-N,N-bis(2-hidroxietil) amina en 180 ml de cloroformo. Se agita y se añade sobre ella otra disolución de 55.2 ml (90.53 g; 0.76 mol) de cloruro de tionilo en 90 ml de cloroformo. Durante la adición se observa un ligero calentamiento del crudo.

Se deja enfriar y se mantiene 15 minutos a temperatura ambiente, calentándose a continuación a reflujo durante 1.5 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite que solidifica tras su estancia en desecador sobre hidróxido sódico. Se obtienen 52.07 g del producto de interés en forma de clorhidrato. (p.f. 108-110°C).

Rendimiento: 93%.

20 C. OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Sobre una suspensión de 100 g (0.34 moles) de cloruro de N-cinamil-N,N-bis (2-cloroetil)amonio en 100 g de agua se añaden 410 g (1.02 moles) de una disolución al 10% de hidróxido sódico, 400 ml de cloroformo, 100 ml de etanol, 1.5 g (0.0075 ml) de cloruro de benciltriethylamnio y finalmente 75 ml (1 moles) de amoniaco concentrado (25%).

Se agita la mezcla durante 12 horas y se extrae con



cloroformo (3 x 400 ml). Se reunen las fases clorofórmicas y se lavan con agua (2 x 200 ml). Se separa la fase orgánica y se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Mg}$ . Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo, si se desea, puede purificarse por destilación. (31 g, 45%).

## EJEMPLO 2

### OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 1 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

### C. OBTENCION DE N-CINAMIL-PIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina en una mezcla de cloroformo y etanol (4:1). Se añaden 1.4 g (0.075 moles) de metóxido de benziltrimetilamonio, 50 g (0.36 moles) de carbonato potásico, 75 ml (1 moles) de amoníaco concentrado (25%) y 34 ml de agua. Se agita durante 20 horas obteniéndose 52.2 g (66%) de N-cinamilpiperazina.

## EJEMPLO 3

### OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 1 salvo que en el apartado C se realizan las modificaciones detalladas a continuación.

### C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METIL PIPERAZINA

Se prepara una solución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina en 600 ml de cloroformo y etanol (5:1). Se añaden 5 g (0.022 moles) de cloruro de benziltriethylamonio (TEBA), 55 g (0.39 moles) de carbonato po-

tásico, 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina y 30 ml de agua. Se agita durante 22 horas, se añaden 150 ml de agua, se separa la fase clorofórmica, se lava con 2 x 30 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 83.2 g (53%) de N-cinamil-N'-bis(4-clorofenil) metilpiperazina. Si se trata el producto con un exceso de metanol/clorhídrico, y de nuevo se lleva a sequedad se obtiene el diclorhidrato. (p.f. 206°C).

#### 10 EJEMPLO 4

##### OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

##### C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina y 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina en una mezcla de clorofórmo y etanol (7:1). Se añaden 2 g (0.0045 moles) de metóxido de benciltrimetilamonio, 52 g (0.377 mol) de carbonato potásico y 17 g de agua. Se agita durante 24 horas obteniéndose 124 g (79%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f.: 206°C).

#### 25 EJEMPLO 5

##### OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de se-

parar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se prepara una disolución de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetilamina en cloruro de metileno. Se añaden 2 g (0.0088 moles) de cloruro de trietilbencilamonio y 200 g (1 moles) de una disolución de hidróxido sódico al 20%. Lentamente, se adiciona una disolución en cloruro de metileno de 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina. Se agita durante 48 horas y se obtienen 19 g (12%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f.: 206°C).

EJEMPLO 6

OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Se procede de igual forma que en el ejemplo 3 salvo que en el apartado C se realizan, sin variar las formas de separar y purificar el producto, las modificaciones detalladas a continuación.

C. OBTENCION DE N-CINAMIL-N'-BIS(4-FLUOROFENIL)METILPIPERAZINA

Sobre una suspensión acuosa de 100 g (0.39 moles) de N-cinamil-N,N-bis(2-cloroetil)amina se añaden 410 g (1.02 moles) de una disolución al 10% de hidróxido sódico, 400 g de cloroformo, 100 g de etanol, 1 g (0.0044 mol) de cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) y 84.9 g (0.39 moles) de bis(4-fluorofenil)metilamina. Se agita durante 14 horas. se obtienen 53 g (33.6%) de N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina. (p.f. 206°C).

## EJEMPLO 7

### OBTENCION DE N-CINAMILPIPERAZINAS-N'-SUBSTITUIDAS

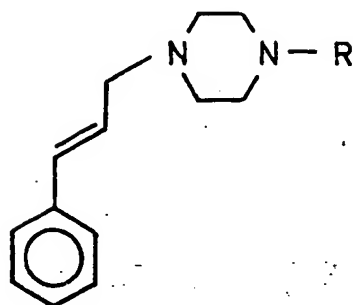
Se procede de igual forma que en el apartado 4, utilizando la amina adecuada, 3. Se obtienen los resultados que se indican en la tabla 1 adjunta, y los productos de interés se identifican de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

T A B L A 1

R - NH <sub>2</sub> ( <u>3</u> )	N-CINAMILPIPERAZINA N'-SUBSTITUIDA ( <u>1</u> )	RTO. QUIMICO (%)
isopropilamina ( <u>3</u> , R = isopropil)	N-cinamil-N'-isopropil piperazina ( <u>1</u> , R = isopropil)	60
4-fluoroanilina ( <u>3</u> , R = 4-fluorofenil)	N-cinamil-N'-(4-fluorofenil) piperazina ( <u>1</u> , R = 4-fluorofenil)	80
2-aminopiridina ( <u>3</u> , R = 2-piridil)	N-cinamil-N'-(2-piridil) piperazina ( <u>1</u> , R = 2-piridil)	77
2-aminotiazol ( <u>3</u> , R = 2-tiazolil)	N-cinamil-N'-(2-tiazolil) piperazina ( <u>1</u> , R = 2-tiazolil)	73

# REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de N'-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, 1,




1

donde R puede ser:

. -H

5

. -alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>

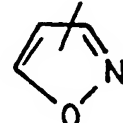
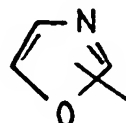
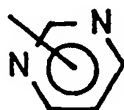
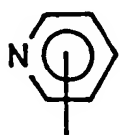
. fenilos substituídos () x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)

. bencilos substituídos () x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)

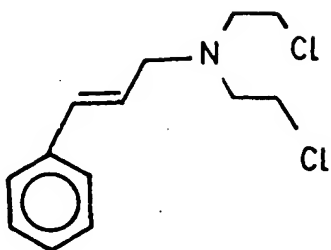
. bencidrilos substituídos () x=F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>O-, -OH)

. heterociclos, con un anillo de 5 o 6 eslabones en los que los heteroátomos pueden ser N, O y S, tales como:

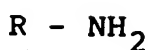
piridilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo



caracterizado porque se hace reaccionar la N-cinamil-N,N-bis  
(2-cloroetil)amina, 2,



con una amina primaria, 3,



3

donde R es el mismo especificado anteriormente en condiciones  
de transferencia de fase y en presencia de una base.

2. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según la reivindicación anterior, caracterizado por el hecho de que las condiciones de transferencia de fase son preferentemente un medio bifásico agua-solvente orgánico.

3. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que como disolvente orgánico se utiliza preferentemente una mezcla cloroformo-etanol.

4. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que como catalizador de transferencia de fase se utilizan sales de amonio cuaternario, preferentemente bromuro de benciltrietilamonio y metóxido de ben-

ciltrimetilamonio:

5. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

6. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de que como base se utiliza preferentemente un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino o una mezcla de ambos.

7. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por el hecho de que la amina primaria, 3, es amoníaco y el producto es la N-cinamilpiperazina.

8. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por el hecho de que la amina primaria, 3, es la bis(4-fluorofenil)metilamina y el producto obtenido es la N-cinamil-N'-bis(4-fluorofenil)metilpiperazina.

9. Procedimiento de obtención de N-cinamilpiperazinas-N'-substituídas.

La presente memoria consta de trece hojas foliadas.

Barcelona, 30 de noviembre de 1985

SERVICIOS Y SUMINISTROS FARMACEUTICOS, S. A.

p.a. I. PONTI

p.p.

